FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René FRAYSSE

Né le 14 Juin 1900, à Saint-André-de-Sangonis (Hérault)

CONSIDÉRATIONS A PROPOS D'UN CAS DE TUMEUR MALIGNE DU MÉDIASTIN ANTÉRIEUR

Président : M. FERNAND BEZANÇON, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE. BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
ALGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY. . .	Histologie.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG . .	Anatomie pathologique.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
FOIX.	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expérimentale
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.

MM.	
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . .	Obstétrique.
MOCQUOT . .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE. . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils. .	Physiologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VERNE. . . .	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
GOUGEROT .	Pathologie médicale
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER . . .	Clinique médicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR A. MOUISSET

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

En témoignage de filiale tendresse.

A M. LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Professeur de clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A M. le Docteur COURTOIS-SUFFIT

Médecin des Hôpitaux de Paris
Médecin de la Maison Dubois

Qui nous inspira notre sujet de thèse. En hommage de respectueuse affection.

A M. le Professeur agrégé S.-I. DE JONG

Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

A MES MAITRES

A MES AMIS

CONSIDÉRATIONS A PROPOS D'UN CAS DE TUMEUR MALIGNE DU MÉDIASTIN ANTÉRIEUR

INTRODUCTION

Dans les derniers jours de novembre 1925, un vieillard était admis à la maison municipale de santé, dans le service de notre maître, le Dr Courtois-Suffit, pour une affection pulmonaire banale. Au bout de trois mois, ce malade succombait après une courte période de cachexie. L'autopsie révéla l'existence d'une volumineuse tumeur du médiastin antérieur, dont aucun signe particulier n'avait pu faire soupçonner l'existence, pendant toute la durée de la maladie.

L'examen histologique de la pièce, pratiqué au laboratoire de M. S.-I. de Jong à Ambroise-Paré et au Laboratoire de la Maison Dubois, ne tardait pas à nous apprendre qu'il s'agissait d'un épithélioma typique du Thymus.

Nous profitons des circonstances qui nous ont permis d'observer un tel malade, de voir la pièce anatomique lors de l'autopsie et ultérieurement d'être informé des résultats des recherches histologiques, pour esquisser quelques considérations sur ce cas à la fois rare et curieux.

Après un exposé des généralités, nous rapporterons l'observation que nous avons pu recueillir dans le service du Dr Courtois-Suffit, et nous diviserons nos commentaires en :

a) Considérations d'ordre clinique ;

b) Considérations d'ordre anatomo-pathologique.

Au terme de cet exposé préliminaire, nous tenons à remercier publiquement ceux qui ont bien voulu faciliter notre tâche.

M. le Dr Courtois-Suffit, dont nous avons utilisé si souvent l'expérience et les sages avis, et M. le Pr agrégé S.-I. de Jong auprès de qui nous avons trouvé l'accueil le plus bienveillant et les conseils les plus autorisés, voudront bien accepter l'hommage de notre profonde gratitude.

Nous n'oublions pas notre ami Robert Liège, interne des hôpitaux, dont l'obligeance nous a été si précieuse.

HISTORIQUE ET GÉNÉRALITÉS

Les affections malignes du médiastin antérieur son relativement rares. Echappant complètement à l'action de la thérapeutique, et d'un diagnostic souvent très difficile, elles ont été négligées dans la plupart des traités de pathologie.

Cependant, un certain nombre d'auteurs, tant anciens, Tozetti, Astley Cooper, que modernes Hedenius, Soderbaum, Stendener, Birch-Hirchfeld, Lancereaux, Rendu, Letulle, ont consacré des mémoires très documentés sur ce curieux chapitre de pathologie. L'objet principal des recherches fut la pathogénie de ces tumeurs. Mais les auteurs sont loin d'être d'accord. Il est vraisemblable, disait Birch-Hirchfeld, qu'un grand nombre de tumeurs du médiastin ont le thymus comme point de départ. Telle n'était pas l'opinion de M. Rendu, dont la *Revue critique*, parue en 1875 tendait à démontrer qu'il était plus rationnel de considérer la plupart de ces tumeurs comme nées aux dépens des ganglions intra-thoraciques.

Depuis cette revue, il s'est fait une vive réaction et, chaque année, on a pu voir surgir des études ayant pour objet la démonstration de ce fait : « le thymus est bien le point de départ de la plupart des tumeurs du médiastin antérieur ». MM. Hahn et Thomas, dans une étude parue

en 1879 consacrée à la pathogénie du médiastin antérieur, admettent cette genèse des néoplasies médiastinales.

En 1891, le savant mémoire de M. Letulle vient affirmer, avec preuves à l'appui, « *qu'il est logique de penser que toute tumeur maligne, non ganglionnaire, développée primitivement en arrière de la moitié supérieure du sternum prend naissance aux dépens de cette glande fœtale* ».

En 1894, M. Ambrosini, dans sa thèse inspirée par Lancereaux, admet définitivement, en appuyant son argumentation sur une série d'observations bien choisies, l'existence de l'épithélioma du thymus.

Depuis, un certain nombre de cas de tumeurs primitives du médiastin antérieur ont pu être observés et publiés. Le plus récent est celui qui a fait l'objet d'une communication de M. M. Courtois-Suffit, S-I de Jong et R. Liège à la Société pour l'étude du cancer, et auquel nous consacrons les commentaires qui suivent.

* * *

Certains néoplasmes ont pour siège de prédilection la partie la plus élevée du médiastin antérieur qui constitue véritablement, selon l'expression de M. Letulle, « *un locus minoris resistentiae* des plus remarquables ».

En effet, cette portion supérieure et juxta-sternale du médiastin antérieur forme une cavité virtuelle ayant pour limite inférieure : la face antérieure du péricarde ; pour limite postérieure : les vaisseaux de la base du cœur et la trachée ; et pour limite supérieure : la base du cou. La

paroi antérieure est constituée par le sternum avec ses cartilages costaux satellites. C'est là que loge, parfois juqu'à un âge assez avancé, le thymus ou ses débris atrophiques. Glande vasculaire sanguine, dont le rôle pendant la vie fœtale est pratiquement inconnu, le thymus est un organe transitoire. Il fait son apparition vers le début du deuxième mois de la vie intra-utérine et s'accroît ensuite graduellement jusqu'au neuvième. Après la naissance, il progresse jusqu'à la troisième année, puis il s'atrophie. Un processus d'involution désagrège progressivement cet amas de tissu lymphoïde qui appartient essentiellement à la vie embryonnaire et fœtale.

Si on accepte comme point de départ des tumeurs de la région rétro-sternale le thymus, on pourra reconnaître dans cette localisation précise non plus un hasard aveugle, mais l'application d'une loi pathologique :

« Le cancer, manifestation d'une vie monstrueuse et désordonnée des éléments épithéliaux, menace sans cesse, mais plus particulièrement peut-être au moment de leur involution anatomo-physiologique toutes les glandes de l'organisme ».

L'observation suivante confirme cette manière de voir. Elle nous a paru très intéressante, car elle concerne une variété rare de tumeur du médiastin antérieur. Elle est également curieuse au point de vue clinique.

OBSERVATION

L..., âgé de 77 ans, entre le 26 novembre 1925 dans le service du Dr Courtois-Suffit, à la maison Dubois. Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents sauf qu'il présente depuis la guerre, pendant laquelle il a eu à subir des privations, de la bronchite chronique avec poussées aiguës chaque hiver.

L'examen des crachats, fait à cette époque, n'avait pas montré la présence de bacilles de Koch.

A la suite de cet incident, le malade ne se remet que très lentement, malgré un séjour à la campagne, et une nouvelle poussée de bronchite aiguë l'amène à entrer à la maison Dubois. Il se plaint surtout de toux quinteuse particulièrement marquée la nuit, d'une légère dyspnée et d'une expectoration muco-purulente assez abondante. On ne constate qu'une fièvre très légère, un peu d'œdème des membres inférieurs.

L'auscultation ne révèle qu'un léger affaiblissement du murmure vésiculaire et un foyer de râles bulleux à la base droite. Le cœur paraît normal : la tension artérielle est de 14 8/5 au Vaquez. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans des urines. Sous l'influence du repos et d'une médication banale, les signes fonctionnels s'améliorent d'abord, mais, à cause de son grand âge, le malade reste à la maison Dubois.

Pendant la seconde quinzaine de janvier 1926, des phénomènes nouveaux apparaissent : la dyspnée augmente, la

température atteint et dépasse 38 degrés ; la toux redevient fréquente diurne et nocturne. Les quintes extrêmement pénibles fatiguent le malade dont l'état général commence à péricliter. Enfin, il rend quelques crachats sanglants.

Le 16 février, on note des signes d'un grand épanchement du côté droit qui s'est développé rapidement et qui a même déplacé le foie.

L'examen radioscopique montre une opacité totale de tout l'hémithorax droit et à gauche quelques petits nodules opaques disséminés dans l'étendue du champ pulmonaire. Une ponction exploratrice du côté droit ramène un liquide séro fibrineux et légèrement hémorragique, où l'examen cytologique montre des cellules vacuolaires volumineuses avec des noyaux bourgeonnants. Dans l'expectoration, pas de bacilles de Koch. *Sauf la toux quinteuse et la dyspnée, on ne constate aucun signe de compression, pas d'œdème de la face, pas de douleurs, pas de compression de l'œsophage.* Aucun phénomène gastrique ou intestinal. Nulle part, on ne trouve de ganglions augmentés de volume. Une thoracentèse faite avec précaution, à cause de l'état d'affaiblissement rapide du malade, permet de retirer 800 centimètres cubes de liquide franchement hémorragique. Après un soulagement passager, il meurt le 19 février 1926.

Autopsie. — On constate un gros épanchement hémorragique dans la plèvre droite. Le poumon droit est rétracté ; mais on est frappé immédiatement par la présence, sous le plastron sterno-costal, et lui adhérant légèrement, d'une masse dure, du volume de deux poings, encastrée entre le poumon droit et la base du cœur. A la coupe, cette masse est blanchâtre, ferme, nulle part ramollie.

Le poumon droit ne présente aucune lésion.

Le poumon gauche présente un peu d'œdème et de congestion. Nulle part, on ne trouve de tumeur. Le foie très abaissé par l'épanchement est normal : ni l'œsophage, ni l'estomac ni l'intestin ne présentent une lésion quelconque.

Des prises faites les unes au centre, les autres à la périphérie de la tumeur ont été examinées d'une part, au Laboratoire de M. Courtois-Suffit, à la maison Dubois, d'autre part, au laboratoire de M. de Jong à Ambroise-Paré.

Des fragments prélevés au centre de la tumeur ont été fixés par le Bouin ; des fragments prélevés à la périphérie de la tumeur, qui est bien encapsulée,ont été fixés au formol et colorés par l'hématéine éosine, le bleu de Unna, le procédé de Leroux, à l'hématéine à l'argent, la coloration trichromique de Prenant, l'hématéine Van Gieson.

A un faible grossissement, on constate que la tumeur est formée d'une série de loges, avec peu de vaisseaux apparents, sans hémorragie visible. Ces loges sont de diamètre variable et le tissu qui les limite est formé de larges bandes filamenteuses ayant les réactions du tissu conjonctif et peu riches en éléments cellulaires. Déjà, à un faible grossissement, on constate le polymorphisme des cellules qui, en certains points, semblent agglomérées en petites masses donnant grossièrement l'illusion de globes cornés.

A un grossissement plus fort, on constate tout d'abord, qu'en dehors de l'aspect filamenteux du tissu qui limite les loges de la tumeur, il existe, dans ces loges mêmes, un réticulum filamenteux peu marqué. Dans le tissu qui limite les loges néoplasiques, on trouve quelques fibroblastes, mais surtout des cellules mononucléées. Chaque loge est remplie de

cellules d'aspect variable, tantôt tassées, tantôt au contraire disséminées et peu abondantes correspondant à deux types:

1° Un grand nombre de cellules ont l'aspect de lymphocytes, mais, ce sont des lymphocytes un peu spéciaux, piriformes, avec un noyau fortement coloré et un protoplasma faiblement acidophile. Déjà ces cellules mononucléées donnent l'impression de thymocytes plutôt que de lymphocytes ordinaires. Par places, ces thymocytes sont nombreux et serrés comme dans la région corticale du tissu normal.

2° Ce qui est plus caractéristique, c'est la présence dans presque tous les champs microscopiques de cellules ayant tous les caractères des cellules des corpuscules de Hassal : il existe même en de nombreux points des groupements caractéristiques de ces corpuscules identiques aux images *histologiques classiques des corpuscules de Hassal du thymus*. En premier lieu, de nombreuses cellules ont l'aspect typique de cellules du réticulum hypertrophiées à noyau vésiculeux entouré d'une zone en dégénérescence colloïde, identiques aux cellules centrales des corpuscules. D'autres cellules ont l'aspect typique des cellules périphériques non encore dégénérées. Dans certains points de la tumeur, les loges renferment des cellules en dégénérescence hyaline complète, aucune structure reconnaissable. Le tissu épithélial est creusé d'une circulation sanguine lacunaire.

***

En somme, il s'agissait d'une tumeur médiastinale primitive puisqu'on n'a trouvé nulle autre part d'autre formation tumorale. L'aspect histologique permet de faire le diagnostic d'épithélioma thymique.

R. Fraysse

CONSIDERATIONS D'ORDRE CLINIQUE

La physiologie du thymus est si peu connue que nous ne pouvons, lors de son altération, lui attribuer aucun désordre fonctionnel, d'autant plus que les tumeurs primitives de cette glande, surtout en ce qui concerne l'épithélioma, ne surviennent qu'à un âge où les fonctions du thymus ne sont plus indispensables au développement, à l'accroissement et à l'entretien de la nutrition de l'organisme. Aussi la symptomatologie des tumeurs primitives du médiastin antérieur est-elle une symptomatologie d'emprunt, conditionnée par les rapports intimes qu'affecte le thymus (ou son reliquat atrophique) avec les deux feuillets de la plèvre médiastinale, avec le péricarde, les gros vaisseaux veineux et artériels qui émergent du cœur. L'hypertrophie du thymus donne naissance à des signes de compression communs à beaucoup de tumeurs intra-thoraciques. On connaît bien ces signes qui sont uniquement des signes de présomption. Lorsqu'on trouve chez un sujet, non prédisposé, de la toux, de l'oppression graduellement croissante, des menaces de suffocation, sans que l'auscultation révèle une altération du poumon ou du cœur, le diagnostic est naturellement aiguillé vers une tumeur du médiastin. Car c'est le syndrome de compression de la veine cave supérieure avec sa triade caractéristique

l'œdème, la cyanose de la face et la circulation veineuse collatérales.

La douleur rétro-sternale est un signe dont se plaignent beaucoup de malades. C'est une douleur sourde plutôt constrictive que lancinante, mais qui offre deux caractères spéciaux : la fixité et l'absence d'irradiations. Elle siège en arrière du sternum, vers le tiers supérieur de cet os.

On décrit également un syndrome respiratoire en rapport avec la compression de la trachée et des bronches.

Ce syndrome se complique souvent de troubles de la phonation, d'œsophagisme, d'accès de suffocation en rapport avec la compression du récurrent gauche, irrité ou paralysé. Lorsqu'il en est ainsi, le syndrome nerveux est constitué.

Mais il s'en faut que le tableau des accidents soit toujours au complet. Tantôt l'affection se manifeste avec tous les signes d'une affection générale. Moore, Noeglian et Bennett rapportent des observations dans lesquelles tous les signes rationnels d'une tuberculose au début étaient réunis : la toux, l'amaigrissement, les sueurs nocturnes, la rudesse du bruit respiratoire sous les clavicules, parfois même quelques hémoptysies.

Souvent, la symptomatologie d'une tumeur primitive du médiastin antérieur est singulièrement troublée par suite du développement d'une complication bruyante, dominant la scène, et jetant au second plan la tumeur, d'ailleurs invisible, et ses signes habituels. Dans trois cas, Letulle a pu suivre l'évolution d'une tumeur médiastine cachée derrière une grande pleurésie.

Dans notre observation, nous avons relevé un fait, à

notre avis remarquable au point de vue de l'évolution clinique de l'affection, c'est la séméiologie extrêmement fruste qu'a présenté la tumeur médiastinale de ce vieillard.

Chez lui, nous avons vu qu'une tumeur a pu se développer dans la loge thymique et atteindre le volume de deux poings sans déterminer les signes habituels et bruyants communs à toutes les tumeurs du médiastin antérieur.

Certes, chez l'enfant, l'hypertrophie donne lieu à une symptomatologie tantôt bruyante, tantôt fruste et l'on connaît plus de 200 cas de mort subite de porteurs de gros thymus chez lesquels une pareille hyperplasie était ignorée. Mais on peut expliquer la plupart de ces cas par la notion de brusques poussées congestives déterminant l'accident révélateur et le plus souvent fatal. Ici rien de pareil, une tumeur se développant progressivement, refoulant les organes voisins et donnant lieu simplement (tout au moins jusqu'à la période de cachexie terminale où est apparue une pleurésie hémorragique) à des signes de bronchite chronique avec toux quinteuse ; ne pouvant en aucune façon mettre sur la voie du diagnostic exact. Ce fait est extrêmement peu fréquent. Cette latence est un fait singulier étant donné les relations intimes du thymus avec le péricarde et l'origine des gros vaisseaux.

Dans la littérature médicale, on ne retrouve que bien peu de cas analogues.

Kaulich rapporte un cas où chez un malade âgé de 60 ans, une tumeur du médiastin resta complètement latente ; le malade se plaignant uniquement d'une douleur rétro-sternale.

M. Auvray a rapporté, en 1905, l'observation d'un malade âgé de 50 ans, opéré pour un abcès du poumon. Le malade ayant succombé quelques semaines après l'opération, l'autopsie démontra que l'ancienne cavité de l'abcès, rétrécie et devenue trajet fistuleux, conduisait à la paroi thoracique dans l'épaisseur du poumon, sur une masse néoplasique en partie dégénérée qui avait eu pour point de départ le médiastin antérieur et s'était propagée au poumon. Ce volumineux lympho-sarcome, développé primitivement dans le médiastin, n'avait provoqué aucun symptôme, aucun trouble fonctionnel susceptible de faire penser à l'existence d'une tumeur. Son évolution a été absolument insidieuse ; l'abcès du poumon a été la seule manifestation morbide observée.

En 1925, dans les Archives du cœur, M. S.-I. de Jong a publié une fort intéressante observation de tumeur latente du médiastin antérieur.

Il s'agissait d'une jeune ouvrière de 17 ans entrée à Laennec, dans le service du Dr Claisse, le 19 mai 1923, pour des épistaxis ayant débuté huit jours auparavant et dont l'abondance et la répétition avaient nécessité un tamponnement des fosses nasales. On ne trouve rien de particulier dans les antécédents héréditaires et personnels. Depuis un mois, elle accusait un léger œdème des membres inférieurs qui persistait lors de son entrée à l'hôpital.

L'épistaxis recommençait dès le lendemain de l'arrivée de la malade et s'accompagnait de stomatorragie et de gengivorragie. La malade succombait, malgré une thérapeutique intensive, quarante heures après son entrée à l'hôpital.

L'autopsie pratiquée trente-six heures après le décès, révèle la présence d'une grosse tumeur médiastinale médiane de 22 centimètres de long sur 12 de large, située derrière le sternum, dont elle est indépendante, entre les deux poumons, qu'elle refoule latéralement, elle s'étend en hauteur du bord inférieur du corps thyroïde, avec lequel elle ne présente aucune connexion, jusqu'au diaphragme auquel elle adhère, ainsi du reste qu'à la face antérieure du péricarde pariétal dont il est impossible de la séparer et qu'elle masque complètement. Dans ce cas également, rien ne pouvait faire soupçonner chez cette jeune fille l'existence d'une tumeur médiastinale et ce fut une surprise d'autopsie que de trouver cet énorme lymphocytome.

II

Un deuxième point intéressant est l'âge avancé du sujet. Waldeyer a démontré en 1890 qu'il persiste encore, même dans l'extrême vieillesse, des traînées de parenchyme, masquées en grande partie par le tissu conjonctif interstitiel. Certains symptômes prouvent même que l'organe, même à cet état de corps adipeux thymique, n'est pas tout à fait inactif.

L'apparition des mitoses, aussi bien dans les lymphocytes que dans les cellules du réticulum, la formation incessante de nouveaux corpuscules de Hassal, ainsi que les phénomènes d'involution accidentelle qui peuvent se produire à tout instant, même après la puberté, suffisent à démontrer que le thymus constitue un organe actif chez les individus bien développés, à l'âge adulte et même dans la

vieillesse. Notre observation montre que chez le vieillard aussi le thymus à de l'importance au point de vue pathologique et elle vient appuyer les conclusions de M. Ambrosini qui disait, dans sa thèse inaugurale, que l'épithélioma du thymus est une tumeur de l'âge avancé.

Dans son observation VIII, M. Letulle (1890) cite un cas d'épithélioma pavimenteux tubulé primitif du thymus chez un homme de 65 ans.

Paviot et Gerest ont vu un cas d'hépithélioma primitif du thymus chez un homme de 52 ans. Henri Claude, Gery et Porak ont étudié une formation analogue chez un homme ayant dépassé la cinquantaine, le cas de MM. Thiroloix et Debré concernait un homme de 56 ans.

Tandis que les tumeurs épithéliales frappent des malades âgés, les tumeurs conjonctives, les lymphosarcomes sont l'apanage de la jeunesse. Comme ces dernières tumeurs sont de beaucoup les plus fréquentes dans le médiastin antérieur, Rendu pouvait dire dans son mémoire de 1875 : « Les tumeurs du médiastin ne se comportent nullement comme les cancers des autres régions, en donnant au mot cancer son acception clinique la plus grande. Tandis que l'immense majorité des cancers dans les différents viscères ne se manifestent qu'à un âge avancé de la vie, ici l'altération organique commence de bien meilleure heure, c'est chez des personnes jeunes, en pleine santé que la maladie éclate ; la plupart des malades ont de 25 à 35 ans quelques-uns n'ont pas atteint cet âge ». Cet auteur avait envisagé une série d'observations de tumeurs du médiastin antérieur, mais qui étaient, pour la plupart, des cas de lymphosarcomes, qui constituent, comme nous l'avons vu, une affec-

tion des jeunes. Et ces observations de tumeurs lympho-sarcomateuses, chez des sujets de 25 à 35 ans, sont les plus nombreuses dans la littérature médicale des tumeurs du médiastin antérieur. On peut en observer même chez de tout jeunes enfants, comme le prouve la fort intéressante observation de MM. Jules Renault, Jean Cathala et André Plichet. Ces auteurs ont observé un cas de lymphocytome du médiastin antérieur, vraisemblablement d'origine thymique, chez un enfant de 23 mois.

Le syndrome observé chez cet enfant était en tous points comparable au syndrome médiastinal de l'adulte.

La dyspnée continue et paroxystique, le cornage, la cyanose de la face en étaient les éléments prédominants.

L'autopsie montra une volumineuse tumeur adhérente au sternum et remplissant la loge thymique.

Récemment, MM. Lucien Girard et Edouard Pichon ont signalé un cas de lymphadénome du péricarde, secondaire à un lymphadénome du médiastin antérieur, chez un enfant de six ans. Et les cas analogues ne sont pas extrêmement rares. Si nous avons ainsi rappelé ces observations, c'est uniquement pour les rapprocher de notre cas, ce qui illustre cette notion : l'épithélioma du thymus est une tumeur de l'âge avancé, et le lymphosarcome une tumeur du jeune âge. Nous ajouterons après notre observation et celle MM. Jules Renault, Jean Cathala et André Plichet ; Les tumeurs épithéliales s'observent chez les vieillards, tout comme les tumeurs conjonctives peuvent apparaître aux premiers mois de l'existence.

CONSIDÉRATIONS D'ORDRE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les tumeurs malignes du médiastin antérieur occupent le plus souvent la loge thymique dont elles épousent plus ou moins la forme. MM. Debré et Thiroloix citent un cas où la tumeur occupe la loge thymique et est moulée sur les parois de cette cavité : « On dirait, rapportent ces auteurs, qu'on a versé dans la loge thymique de la paraffine fondue et que cette paraffine, en se solidifiant, à enrobé tous les organes pour les réunir en bloc ».

Ces tumeurs forment en général une masse dure, compacte, d'aspect fibreux, blanchâtre. Leur surface est quelquefois lisse ; mais le plus souvent bosselée, comme bridée par des tractus fibreux. Leur couleur est d'un blanc plus ou moins grisâtre. Elles laissent sourdre peu ou pas de suc à la coupe ou au raclage. On y trouve peu de vaisseaux. Dans d'autres cas, le tissu est jaune rougeâtre, mou, hémorragique. Sa pression fait suinter un suc laiteux qui est plus ou moins abondant. Ce sont des tumeurs d'aspect encéphaloïde dans lesquelles on trouve des points de ramollissement et parfois un début de dégénérescence kystique.

Enfin, on peut trouver divers épithéliomas, de coloration blanchâtre, de consistance dure, criant sous le scalpel et donnant au raclage un peu de suc et de petits amas

caséiformes ou de petites masses blanchâtres assez fermes.

Après avoir rempli la loge thymique, ces tumeurs refoulent, compriment et souvent altèrent et envahissent les organes voisins.

Leurs prolongements gagnent quelquefois la région du cou et, plus rarement, envahissent le médiastin postérieur. Les séreuses, plèvres et péricarde, sont les premières touchées et sont le siège d'épanchements variés.

Les organes sont déplacés, le cœur est ordinairement abaissé, les poumons sont refoulés, parfois sclérosés sur leurs bords antérieurs et atélectasiés.

Les vaisseaux artériels et veineux sont englobés par des prolongements cancéreux ; les veines sont plus souvent envahies que les artères par les bourgeons néoplasiques qui déterminent parfois des thromboses et des embolies.

Les nerfs pneumogastriques, récurrent et phrénique, sont tiraillés, comprimés, quelquefois atteints de névrite diffuse.

Enfin, très souvent la trachée et les grosses bronches sont comprimées. Ce n'est que dans les cas de propagation du médiastin postérieur que l'on peut trouver des lésions de l'œsophage et du grand sympathique.

On a pu constater des noyaux secondaires dans les ganglions du foie, les reins, plus rarement les poumons et le pancréas.

Ce sont là les caractères généraux des tumeurs d'origine thymique. Mais il n'existe dans ces diverses constatations aucun caractère de certitude en faveur de cette origine. Notre cas présentait la plupart des caractères macrosco-

piques précédents ; mais seul l'examen microscopique a permis, comme nous l'avons vu, de faire le diagnostic pathogénique exact.

Nous allons passer en revue ces caractères histologiques des tumeurs du médiastin antérieur d'origine thymique. Comme le disent MM. Paviot et Gerest, les corps concentriques et les formations plus ou moins dérivés des corpuscules de Hassal constituent les éléments les plus précieux du diagnostic. Dans l'observation que nous rapportons, on a pu noter la présence de cellules ayant tous les caractères des cellules des corpuscules de Hassal ; nous pouvons dans ces conditions affirmer l'origine thymique de la néoplasie. Pour certains auteurs, la présence de ces corpuscules serait presque exceptionnelle et M. Harvier cite un travail de Sultan qui n'a jamais constaté de corpuscules de Hassal dans quatre cas de tumeurs du thymus. Quoiqu'il en soit, lorsqu'on peut mettre en évidence ces corpuscules, on peut affirmer l'origine thymique de la néoplasie d'une façon irréfutable.

Il reste la question de la nature exacte de la formation tumorale qui fait l'objet de notre observation.

Pierre de Meuron (1886) a montré qu'au début de sa formation le thymus est un cæcum épithélial qui se développe chez l'embryon humain aux dépens de la partie ventrale de la troisième fente branchiale. C'est immédiatement près du point de continuité de l'épithélium pharyngien avec l'épiderme extérieur, que le thymus commence à former le cul-de-sac qui lui servira de matrice. Les cellules épithéliales ainsi entraînées se multiplient, changent progressivement d'aspect, si bien que sur un embryon humain de

18 millimètres, par exemple, alors que les cellules qui entourent la partie supérieure du boyau thymique sont déjà groupées en amas lymphoïdes de cellules arrondies, comme bourrées dans les mailles d'un tissu conjonctif embryonnaire, la partie allongée, inférieure de l'organe (celle qui répondra à la partie supérieure du médiastin) est encore constituée par des couches de cellules franchement épithéliales.

Il est donc logique de penser que le thymus, par sa structure épithéliale et glandulaire en même temps conjonctive, peut donner naissance à des tumeurs conjonctives et à des tumeurs épithéliales.

Tumeurs conjonctives.

Lymphadénomes. — Nous ne voulons pas aborder ici, la question de la classification des lymphadénomes, nom sous lequel on a confondu la plupart des tumeurs d'origine lymphatique ; le chapitre du lymphadénome, remanié déjà par MM. Bezançon et Labbé, dans leur *Traité d'Hématologie* (1904) comprend, non seulement, des adénopathies tuberculeuses et syphilitiques, mais la lymphogranulomatose (maladie de Hodgkin) et des tumeurs.

Ces tumeurs sont :

1° Tantôt des tumeurs formées de lymphocytes normaux avec un réticulum conservé, ou *lymphocytomes typiques* (anciens sarcomes à cellules rondes).

2° Tantôt des tumeurs formées de lymphoblastes volumineux, ou *lymphocytomes atypiques* (sarcomes à grandes cellules).

Ces deux types de lymphocytomes représentent l'ancien groupe des lymphosarcomes.

Parmi les lymphocytomes, un groupe est particulièrement intéressant c'est celui des tumeurs non plus aleucémiques, mais accompagnées de leucémie et notamment de leucémie aiguë. C'est particulièrement au niveau du médiastin que l'on a trouvé ce type clinique auquel Sternberg a donné le nom de leucosarcomatose. Ces cas sont encore très rares ; et on ne peut en relever qu'un petit nombre dans la littérature médicale.

En 1892, Palma rapporte le cas d'un garçon de 18 ans ayant présenté une affection à marche rapide chez qui on avait fait le diagnostic d'anémie du type von Jacksch et chez qui on vit, en un mois, s'établir le tableau clinique de la leucémie : de 9044 globules blancs, la leucémie était passée à 372.000. A l'autopsie : Sarcome du thymus s'étendant à la plèvre et au péricarde, et noyaux sarcomateux dans les ganglions, le foie et la rate. D'autres cas analogues ont été publiés. Rocaz, en 1902, rapporte l'observation d'un enfant de 4 ans, mort en quinze jours de leucémie aiguë et présentant une tumeur médiastinale d'origine thymique avec corpuscules de Hassal.

Tout récemment (1924) MM. S.-I. De Jong et Louet ont publié une très belle observation d'un cas typique de leucosarcomatose chez une jeune fille de 17 ans. Cette observation a déjà retenu notre attention, au point de vue clinique, à cause de l'évolution latente de l'affection. On voitqu'elle est également remarquable au point de vue histologique ; car ce cas rentre vraiment dans ceux que réclame Jolly comme cas intermédiaires entre les leucémies et les sarcomes.

Endothéliomes. — On en trouve deux cas : le premier, dont Seidel a fait un cystolymphangiome, est une tumeur polykystique. Les kystes sont tapissés d'une couronne de cellules endothéliales aplaties. Entre les kystes, se trouve du tissu conjonctif avec petits amas de tissu lymphoïde.

L'autre cas est tiré d'une observation déjà ancienne de MM. Hahn et Thomas. Ces auteurs signalent la présence de formations rappelant les corps ronds du thymus et auxquelles ils attribuent une origine vasculaire. Il s'agit d'un sarcome à cellules arrondies ou fusiformes. On y trouve de nombreux vaisseaux sanguins. Les auteurs se basent, pour admettre l'origine thymique de cette tumeur, sur la présence, au niveau des vaisseaux, de ce qu'ils appellent des corps concentriques, c'est-à-dire d'éléments constitués par une couronne de grandes cellules d'origine nettement endothéliale et obstruant presque la lumière du vaisseau. Ces formations très particulières ont été également décrites par Affanassiew, qui a constaté l'existence d'éléments très spéciaux et toujours dans le voisinage de la lumière des capillaires. Il a constaté une augmentation du diamètre des cellules endothéliales et une prolifération de ces éléments. Çà et là, des éléments endothéliaux oblitèrent complètement l'orifice des vaisseaux et souvent ils se disposent en couches concentriques. L'auteur en conclut que les éléments spécifiques du thymus proviennent de l'endothélium vasculaire. Ce serait la cause et non pas le résultat de la régression de l'organe. Cette régression serait due à une oblitération de l'endothélium de la tunique interne.

Tumeurs polymorphes.

Letulle en rapporte deux cas. Dans le premier, il a vu des cellules sarcomateuses polymorphes volumineuses, à gros noyaux, situées les unes à côté des autres, tapissant, en quelque sorte, les lacunes du stroma prenant l'aspect tantôt d'épithélium glandulaire et tantôt de traînées trabéculaires. Dans le second cas, il existait, tantôt des amas de petites cellules sarcomateuses (sarcome à cellules rondes), tantôt des amas de grosses cellules polymorphes, granuleuses avec noyaux volumineux, vivement colorés, mélangés à des cellules embryonnaires situés au sein des cavités alvéolaires mal limitées. En plus du polymorphisme, certaines tumeurs présentent des corps concentriques.

Tumeurs épithéliales.

Ambrosini a fait de l'épithélioma du thymus le sujet de sa thèse inaugurale. Il rapporte des cas de tumeurs constituées par un stroma fibreux, déterminant des alvéoles irréguliers, arrondis, losangiques, allongés en forme de boyaux ou de cylindres. Ce sont des épithéliomas banaux à type cylindrique. Grand'homme en rapporte plusieurs cas. Mullet rapporte une observation de carcimonie.

Paviot et Gerest ont étudié une tumeur épithéliomateuse dans laquelle ils ont trouvé des corps concentriques.

On peut trouver dans les épithéliomas de la cage thymique deux sortes de corps concentriques : les premiers forment des îlots très colorés, arrondis, uniques ou réu-

nis à 3 ou à 5 rappelant les corps concentriques décrits par tous les auteurs. Ils occupent surtout la zone périphérique vasculaire, reliés aux vaisseaux par des traînées épithéliales. La deuxième variété de corps concentrique s'observe lorsque l'endothélium des tuniques vasculaires et les éléments épithéliaux voisins prolifèrent, formant des corps concentriques vasculaires à lumière libre ou remplie d'amas jaunâtres, caséeux, sans éléments épithéliaux dégénérés. Au voisinage des gros vaisseaux, on peut voir aussi des amas de cellules lymphoïdes rondes figurant des follicules clos.

Enfin, nous avons trouvé des épithéliomas présentant des corps concentriques et des formations spéciales que Veau a dénommées « globes épidermiques inversés ». Dans un cas qu'ils ont publié, MM. Paisseau et Achard ont vu les masses épithéliomateuses se présenter sous la forme de boyaux allongés ressemblant à des tubes glandulaires, puis sous forme de lobules irréguliers très découpés qui dissocient et fragmentent le stroma. Le protoplasma d'un certain nombre de cellules, devenu plus foncé et plus dense, présente une évolution cornée incomplète, le noyau ne subissant pas la régression qu'accompagne la parakératinisation. Ces cellules, affectant une disposition concentrique, donnent lieu à la production de figures particulières :

1° Le plus souvent il s'agit de globes épidermiques inversés. Ce sont des amas cellulaires sphériques souvent nettement isolés, constitués par des cellules volumineuses, irrégulières, claires, accolées et disposées assez régulièrement en diminuant de volume du centre à la périphérie.

2° Dans d'autres cas, la kératinisation est plus avancée

et l'on trouve un globe cellulaire qui rappelle tout à fait le corpuscule de Hassal. Le centre est formé de deux ou trois cellules kératinisées, limitées par un double contour circulaire très net et renfermant un protoplasma presque hyalin, peu coloré et un noyau central homogène également, mais plus foncé et rétracté. Autour, quelques cellules aplaties forment la bordure du corpuscule.

CONCLUSIONS

A. — D'ordre Clinique.

Les tumeurs non ganglionnaires du médiastin antérieur ont pour point de départ le thymus ou son reliquat atrophique. Car, comme l'a montré Wuldeyer en 1890, même dans l'extrême vieillesse, il persiste des traînées de parenchyme thymique.

* * *

La plupart des tumeurs du médiastin antérieur ont une symptomatologie bruyante conditionnée par les rapports du thymus avec les parois de sa loge, et se traduisant par le syndrome médiastinal classique. Cependant, et cela est un fait surprenant, il est des cas où de volumineuses tumeurs du médiastin antérieur se développent d'une façon absolument latente.

* * *

L'épithélioma du thymus est une affection de l'âge avancé ; notre observation montre que l'on peut le rencontrer dans l'extrême vieillesse.

* * *

Ces tumeurs sont généralement au-dessus des ressources de la thérapeutique. Cependant, dans un cas de lympha-

dénome, MM. Gandy et Piedelièvre ont pu observer une amélioration passagère à la suite d'un traitement radiothérapique.

B. — D'ordre anatomo-pathologique

Les corps concentriques et les formations plus ou moins dérivés des corpuscules de Hassal constituent les éléments du diagnostic histologique, et permettant d'affirmer l'origine thymique d'une tumeur du médiastin antérieur.

* * *

La permanence, dans l'organisme complètement développé, d'organes ou de tissus appartenant essentiellement à la vie embryonnaire et fœtale, est une source abondante de formations néoplasiques.

* * *

Ces formations sont particulièrement nombreuses dans les régions à développement compliqué, telles que la région cervico-faciale, la région rénale et génitale et enfin, comme nous venons de le voir, la loge thymique, où des organes temporaires, de la phase embryonnaire et fœtale, laissent constamment des vestiges qui sont susceptibles de l'évolution néoplasique.

Vu : le Président de la thèse,
F. BEZANÇON.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Paisseau (G.). — Epithélioma thymique de la région thyroïdienne (Bull. Soc. anat., 1908).

Ambrosini. — De l'épithélioma du thymus. Thèse de Paris, 1894.

Astley Cooper. — On the anatomy of the thymus gland.

Auvray. — Bulletin de la Société anatomique de Paris, 1905, p. 49.

Babonneix, Denoyelle, et Poliet. — Lymphocytome du médiastin (Bulletin de la Soc. méd. des hôpitaux, n° 27, 4 août 1901).

Bezançon et Labbé. — Traité d'hématologie, 1904.

Boyé et Debré. — Hypertrophie du thymus (Bull. Soc. anat., n° 9, nov. 1908).

Branca. — Histologie.

Bruch. — Tumeur maligne du médiastin antérieur ayant probablement pour point de départ un vestige du thymus (Progrès médical, 1904, p. 268).

Claude, Gery et Porack. — Annales de médecine, t. I, n° 6, 15 juin 1914.

Courtois-Suffit, S.-I. de Jong et Liège. — Un cas d'épithélioma typique du thymus chez un vieillard (Bull. Soc., française du Cancer, n° 7, sept. 1926).

Dervaux. — Tumeur du médiastin d'origine thymique (Soc. anat. de Lille, nov. 1911).

Eger. — Zur pathologie der médiastinal tumoren. Breslau.

Ganay et Piedelièvre. — Lymphadénome d'origine thymique (Soc. méd. des Hôp., 18 juin 1920).

Grand'homme. — Tumeurs du médiastin antérieur et leurs rapports avec le thymus. Thèse d'Heidelberg, 1900.

Hahn et Thomas. — Rôle du thymus dans la pathogénie des tumeurs du médiastin antérieur (Arch. gén. de médecine, mai 1879).

Hammar. — In Wiener Medizinische Wochenschrift (Physiologie et morphologie du thymus, nos 47, 48, 49, 1909)

Harvier. — Lymphosarcome du thymus. (Soc. méd. des hôp., no 10, 24 mars 1921, p. 374).

Hauser. — Contribution à l'étude des cancers d'origine thymique.

Hutinel. — Tumeurs du thymus (Maladie des enfants, t. II, p. 582).

S.-I de Jong et Louet. — La leucosarcomatose d'après un cas de leucémie aiguë avec volumineux lymphocytome atypique du médiastin antérieur (Archives des maladies du cœur, janvier 1924).

Lejeune et Paquier. — Tumeur du médiastin. (Bull. Soc. anat., 1900, p. 678).

Letulle. — Néoplasmes primitifs du médiastin antérieur (Semaine médicale, 18 septembre 1887, p. 355).

— Thymus et tumeurs malignes primitives du médiastin antérieur (Archives générales de médecine, 1891).

— Coupes de volumineux thymus d'adulte (Bull. Soc. anat. Décemb. 1906).

Masson (P). — Traité de Pathologie médicale de Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix, vol. XXVII.

Menétrier. — Cancer (In Nouveau traité de médecine Gilbert Thoinot., fasc. XIII, p. 401).

Palma. — Un cas de Sarcomatose avec sarcome primitif évoluant avec le tableau de leucémie lymphatique (Deutsche Medizinische Wochenschrift., 1892, nº 35, p. 784).

Paviot et Gerest. — Archives de médecine expérimentale et d'anot. pathol, 1896, p. 606.

Poulain. — Sarcome du thymus (Bull. Soc. anat., 1898, p. 625).

Reimann. — Un cas de leucémie avec tumeur du thymus chez une fillette de 9 ans (Wiener Klinische Wochenschrift, 1899, nº 39).

Rocaz. — Lymphocythémie aiguë avec hypertrophie du thymus chez un enfant de 4 ans (Revue des maladies de l'enfance, 1902).

Roussy et Wolf. — Le cancer (Nouveau traité de médecine Roger-Widal-Teissier, vol. V, p. 525).

Seidel. — Les tumeurs du thymus. Thèse de Leipzig, 1902.

Siebert. — Quelques considérations sur les tumeurs du médiastin. Thèse Paris, 1872.

Veau. — Etude de l'épithélioma branchial du cou. Thèse de Paris, 1901.

Vermorel et Thiroloix. — Soc. anat., octobre 1894.

7354 - Impr. de la Faculté de Médecine, Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris - 11-1926

THÈSE

POUR LE DOCTORAT

EN MÉDECINE